

近 範泰 内容の要旨

氏 名	近 範泰
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第 1331 号
学位授与の日付	平成 29 年 2 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 4 号に該当

学位申請論文タイトル及び掲載誌

Prevalence of Lynch syndrome and Lynch-like syndrome among patients with colorectal cancer in a Japanese hospital-based population

病院ベースの日本人集団における結腸直腸癌患者のリンチ症候群とリンチ様症候群の有病率

Japanese Journal of Clinical Oncology 2016 年 11 月 15 日 掲載受理

学位審査委員（主査）教授 篠塚 望

（副査）教授 大竹 明、教授 堀江 公仁子、講師 永田 耕治

論文内容の要旨

【目的】

Lynch syndrome (LS) は *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* などの DNA ミスマッチ修復 (mismatch repair, MMR) 機能低下の原因となる生殖細胞系列遺伝子変異を片側アレルに有する常染色体優性遺伝性疾患である。野生型アレルに体細胞変異が加わると MMR 機能が消失し、がんの発生・進展などに関わる種々の遺伝子変異の蓄積をもたらす。大腸癌をはじめとした様々な悪性腫瘍を高頻度で発症する。LS の拾い上げにアムステルダム基準Ⅱや改訂ベセスダ基準が用いられてきたが現在の欧米では初発大腸癌に対して MMR タンパクに対する免疫染色やマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability, MSI) 検査を用いた universal screening (US) が推奨されている。また最近、生殖細胞系列変異は認めないものの体細胞で MMR 遺伝子の両側アレルに病的変異を有する Lynch-like syndrome (LLS) も報告されている。欧米では US の結果、LS の頻度は 0.7～3.7% と報告され、一方 LLS は LS を疑われた症例の約半数と報告されているものの詳細な検討は少ない。一方、世界で最も高齢化が進み大腸癌による死亡の頻度が男女ともに上位を占めるわが国での LS, LLS に関する詳細なデータはない。

そこで、MMR タンパクに対する免疫染色を主体としたスクリーニングから LS と LLS を同定し、その頻度と特徴を明らかにすることで、わが国における LS の US の有用性・妥当性について考察する。

【方法】2005 年 3 月～2014 年 3 月の間に切除を受けた初発大腸癌 1234 例のホルマリン固定パラフィン包埋組織切片を用い、*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* タンパクに対する免疫染色を行った。*MLH1*/*PMS2* タンパク発現消失例では、散発性大腸癌と鑑別する為にまず *BRAF* V600E

の体細胞変異解析を行い、変異陰性の場合には更に bisulfite sequencing 法により *MLH1* 遺伝子プロモーター C 領域の CpG におけるシトシン塩基のメチル化解析を行った。LS が疑われた症例には MMR 遺伝子の生殖細胞系列変異解析を行い、生殖細胞系列変異が認められなかった場合には体細胞における MMR 遺伝子変異解析を行った。

【結果】MMR タンパクの発現消失は 61 例(4.9%)に認め、その内訳は *MLH1/PMS2*:52 例, *MSH2/MSH6*: 6 例, *MSH6* 単独: 3 例であった。*MLH1/PMS2* タンパク発現消失症例のうち *BRAF* V600E 変異陰性は 24 例あり, そのうち *MLH1* プロモーターの高密度メチル化を 22 例で認めた。US により選別された 11 症例の生殖細胞系列変異を検索し、9 例 (全体の 0.73%) が LS と確定した。残りの 2 例 (全体の 0.16%) は体細胞における MMR 遺伝子の両アレルの欠失を認め、LLS と判定された。LS が確定した 9 例の年齢は 24 歳~79 歳 (中央値, 53 歳) で、50 歳未満 4 例 (同年代の 5.9%), 50 歳代 1 例 (同 1.2%), 60 歳代 1 例(同 0.2%), 70 歳以上 2 例 (同 0.3%) であった。男女比 7:2, 右側結腸原発 5 例, アムステルダム基準 II を満たす例はなく、改訂ベセスダ基準を満たしたものが 6 例であった。

【結論】

本研究に行ける日本人 LS の頻度は欧米の近年の報告と同等であった。一方、LLS の頻度は極めて低率であった。改訂ベセスダ基準でスクリーニングを行うと、LS の 33%を見逃すため、US が理想的だが、高齢者大腸癌が増加しているわが国において、50 歳以上の全大腸癌をスクリーニングする妥当性については、費用対効果も十分考慮すべきと考えられた。